



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 35/78	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/27383 (43) Date de publication internationale: 12 septembre 1996 (12.09.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00230 (22) Date de dépôt international: 13 février 1996 (13.02.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/02595 6 mars 1995 (06.03.95) FR (71)(72) Déposant et inventeur: COMMIN, Alix, Roland [FR/FR]; 2, place Gabriel-Péri, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: COMPOSITIONS HAVING ANTIVIRAL PROPERTIES AND PREPARATION PROCESS (54) Titre: COMPOSITIONS POSSEDANT DES PROPRIETES ANTIVIRALES ET PROCEDE D'OBTENTION (57) Abstract <p>The compositions of the invention are prepared from acetic acid and coconut powder extracts, a solution of mineral salts, extracts of cactaceae, liliaceae, anacardiaceae and euphorbiaceae.</p> (57) Abrégé <p>Les compositions de l'invention sont élaborées à partir d'acide acétique et d'extraits de poudre de noix de coco, de solution de sels minéraux, d'extraits de cactacée, de liliacée, d'anacardiaceae, et d'euphorbiacée.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSITIONS POSSEDANT DES PROPRIETES ANTIVIRALES
ET PROCEDE D'OBTENTION

5

L'invention a pour objet des compositions possédant notamment des propriétés antivirales et, en particulier, antirétrovirales.

10

La lutte contre les maladies provoquées par les rétrovirus mobilise de nombreuses équipes de chercheurs de par le monde. En particulier, des efforts considérables sont déployés pour lutter contre l'épidémie du SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise).

15

On sait que l'agent responsable du SIDA est un rétrovirus, appelé VIH, pour Virus de l'Immunodéficience Humaine, ou le plus communément HIV, selon sa désignation abrégée en anglais.

20

Les médicaments antiviraux les plus utilisés sont des dérivés de nucléosides, dont la zidovudine, ou AZT, qui fut le premier antirétroviral disponible. Depuis, l'émergence de mutants résistants a conduit à rechercher de nouveaux traitements.

25

Les travaux réalisés par l'inventeur sur un mélange d'acide et de produits d'origine naturelle l'ont amené à mettre au point des compositions de grande efficacité pour inactiver le pouvoir infectieux de HIV.

30

L'invention a donc pour but de fournir de nouvelles compositions antirétrovirales capables.

Elle vise également un procédé d'obtention de telles compositions.

Les compositions selon l'invention sont caractérisées en ce qu'elles sont élaborées à partir

d'acide acétique et d'extraits de poudre de noix de coco, de solution de sels minéraux, d'extraits de cactacée, de liliacée, d'anacardiacee, et d'euphorbiacée.

La noix de coco est le fruit du cocotier.
5 Conformément à l'invention, on utilise avantageusement la chair blanche râpée.

Des cactacées convenant particulièrement pour la mise en oeuvre de l'invention comprennent l'opuntia. On rappelle que l'opuntia est le nom générique de la
10 raquette, du nopal, du figuier de barbarie et autres espèces originaires de l'Amérique tropicale. On utilise plus spécialement les fruits de la raquette verte.

Des liliacées appropriées dans le cadre de
15 l'invention comprennent la salsepareille. On utilise avec avantage la racine de la salsepareille.

Comme anacardiacee, on a plus particulièrement recours au mombin, et notamment à l'écorce de mombin.

Une euphorbiacée particulièrement préférée est
20 constituée par le ricin. Ses graines, notamment à l'état grillé et sous forme de poudre, sont plus spécialement utilisées selon l'invention.

Des compositions préférées sont élaborées à partir d'acide acétique, de noix de coco râpée, d'eau de
25 mer, de fruits de raquette verte, de racine de salsepareille, d'écorce de mombin, de poudre de graines de ricin grillées.

On utilise avantageusement ces différents ingrédients selon les proportions suivantes:

30 - acide acétique: de 5 à 10 litres, notamment de 7 à 8 litres;

- poudre de noix de coco (de préférence, chair blanche râpée): équivalent d'environ 10 noix de coco ;

- solution de sels minéraux (notamment sodium, potassium, magnésium, calcium, phosphates, chlorures, sulfates, carbonates et bicarbonates), par exemple eau de mer : 3 à 5 litres, en particulier 4 litres ;

5 - raquette, notamment fruits de raquette verte râpés : de 10 à 20 fruits correspondant à 1 à 2 kg, notamment 15 fruits environ, correspondant à environ 1,5 kg ;

10 - racine de salsepareille: 500 g à 1 kg, notamment 750 g environ ;

 - écorce de mombin : de 500 g à 1,5 kg, en particulier environ 1 kg ;

 - graines de ricin grillées et moulues : de 500 g à 1,5 kg, notamment environ 1 kg.

15 Selon un autre aspect, les compositions de l'invention sont telles qu'obtenues en laissant macérer de la noix de coco en poudre avec de l'acide acétique, pendant environ 24 heures, en ajoutant au filtrat du mélange de macération les divers ingrédients énumérés ci-

20 dessus, avantageusement selon les proportions indiquées, en portant le mélange résultant à ébullition pendant au moins 1 heure, et en récupérant le filtrat.

 L'invention vise également un procédé d'obtention des compositions définies ci-dessus,

25 caractérisé par les étapes précédemment rapportées.

 L'étude des propriétés des compositions de l'invention a mis en évidence un effet inhibiteur de l'activité reverse transcriptase de HIV-1 pouvant dépasser 90 % par rapport à l'activité mesurée chez les

30 témoins. On constate également une diminution de l'effet cytopathogène de HIV-1 chez des cellules infectées par ce virus, traitées par des compositions de l'invention.

L'absence de toxicité de ces compositions a été vérifiée sur la souris par injection intra-péritonéale à pH physiologique.

5 L'invention vise donc la mise à profit des propriétés de ces compositions pour l'élaboration de compositions pharmaceutiques.

10 Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins une composition telle que définie ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutique inerte.

Ces compositions sont particulièrement appropriées pour la prévention et le traitement du SIDA, le cas échéant en combinaison avec d'autres médicaments.

15 Ces compositions sont administrées de préférence par voie injectable sous forme de solutions ou de suspensions injectables isotoniques vis-à-vis du plasma sanguin.

20 La quantité de principe actif varie suivant l'état du patient, la posologie chez l'homme étant le plus souvent de l'ordre de 1 à 500 mg par jour de principe actif (extrait sec).

25 L'invention sera illustrée ci-après par un exemple de préparation d'une composition de grande efficacité vis-à-vis du virus HIV-1 et par les résultats d'essais in vitro et in vivo.

Exemple 1: Préparation d'une composition selon l'invention

30 On fait macérer, pendant au moins 24 h, chair blanche, sèche, râpée, 10 noix de coco avec 7 à 8 litres de vinaigre blanc ou d'acide acétique.

Le mélange est ensuite filtré.

On ajoute au filtrat récupéré les ingrédients suivants:

- solution riche en minéraux , comme de l'eau de mer: 4 litres;
- raquette verte râpée (environ 15 fruits) : 1,5 kg
- racine de salsepareille : 750 g
- 5 - écorce de mombin : 1 kg
- poudre de graines de ricin grillées : 1 kg

Le mélange ainsi obtenu est porté à ébullition pendant environ 1 h, puis filtré.

- 10 Exemple 2 : Etude de l'inactivation de HIV-1 par la composition de l'exemple 1.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

- Inactivation du virus

- 15 La suspension de particules virales A dans le milieu de culture RPMI 1640 (HIV-1 III B, activité transcriptase inverse $3,8 \times 10^6$ cpm/ml) est incubée avec la composition de l'exemple 1, appelée ci-après "la composition", (V/V), pendant 20 min à 4°C, puis 1 heure à température ambiante, enfin 2 heures à 37°C. En fin
- 20 d'incubation, le mélange est dilué au 1/10ème, 1/20, 1/40, 1/100, 1/200 dans le milieu de culture RPMI 1640 plus 10 % de sérum de veau foetal (SVF), chauffé au préalable durant 30 min à 56°C.

- infection

- 25 Des culots de 5×10^5 cellules MT4 (cellules humaines d'origine lymphoïde transformées par HTLV-1) sont remis en suspension dans 250 µl des différentes dilutions du mélange virus-composition.

- 30 Après 1 heure d'adsorption à température ambiante, avec remise en suspension des cellules toutes

les 15 min, le virus non adsorbé est éliminé par centrifugation des cellules. Celles-ci sont lavées deux fois avec du RPMI, puis remises en suspension dans le milieu RPMI 10 % SVF, à la concentration de $2 \times 10^5/\text{ml}$.
5 Les cellules infectées sont mises en culture dans des plaques de microtitration (Costar 96 godets) à raison de 200 μl /godet.

Toutes les cultures sont faites au moins en double. Les cultures sont diluées avec un volume
10 identique de milieu après 5 jours et 8 jours d'infection.

Une série de cultures témoins sont infectées en parallèle avec la suspension de virus A mélangée (V/V) avec du milieu RPMI. Les incubations et les dilutions sont réalisées strictement dans les mêmes conditions que
15 pour le virus traité avec la composition.

Un contrôle supplémentaire est effectué avec le virus préincubé avec une solution 0,15 M NaCl.

La production de virus a été mesurée par un dosage de l'activité transcriptase inverse associée aux
20 particules virales libérées par les cellules dans le milieu de culture. La transcriptase inverse est également appelée transcriptase reverse ou RT en abrégé.

Le test RT est fait sur 65 μl de milieu selon le protocole décrit par Moog et col., dans Antiviral
25 Research, 24 (1994), 275-288. Les résultats sont exprimés en cpm/essai (tableau, partie inférieure).

La viabilité cellulaire est mesurée par le test MTT décrit par Moog et col., dans la référence donnée ci-dessus (tableau, partie supérieure). L'intensité de la
30 coloration est exprimée en milli DO.

EXPERIENCE A :

- On évalue la production de HIV après infection de cellules MT4 avec du virus préincubé avec la composition. Après 5 ou 7 jours d'infection, les valeurs des RT sont comprises entre 699 et 1538 cpm/essai, alors que, pour des surnageants de cultures non infectées, elles sont de 1400-2100 cpm/essai. Toutes les cultures infectées avec le virus non traité produisent du virus de J5 à J11.

Expérience B :

- On évalue la production de HIV après infection de cellules CEM-SS par HIV-1 LAi

- Une suspension de virus B (HIV-1 LAi, activité réverse transcriptase 3×10^6 cpm/ml) est incubée (V/V) avec la composition. Toutes les autres étapes sont celles décrites pour l'expérience faite sur cellules MT4.

- Dans ces conditions, les cultures infectées avec le virus témoin (non incubé avec la composition) produisent du virus, mesurable par RT, 11 jours après l'infection.

- Dans le cas des cellules infectées avec le virus préincubé avec la composition, les RT sont semblables à celles mesurées sur des surnageants de cultures non infectées (1707-2564 cpm/essai) après 11 jours d'infection.

- EXPERIENCE C :

Le protocole expérimental suivi est identique à celui de l'expérience A. Les mesures faites à J5 et J7 post-infection montrent qu'on ne détecte pas, ou très peu, de réplication du virus lorsqu'il a été préincubé

avec la composition (RT des cellules témoins non infectées 972-12192 cpm/essai).

EXPERIENCE D :

5 Afin de pouvoir mesurer la production de virus à des temps plus précoces que dans l'expérimentation B, une concentration de virus 10 fois supérieure a été utilisée.

10 La production de virus après 5 et 8 jours est très fortement inhibée par la préincubation du virus avec la composition.

L'absence d'effet observé en utilisant la solution 0.15 M NaCl indique que l'inhibition du virus est spécifique de la composition.

15 Ces résultats montrent donc que la préincubation du virus HIV-1 avec la composition de l'invention entraîne une inactivation du pouvoir infectieux des particules virales.

20 Exemple 3 : Etude de l'effet de la composition de l'exemple 1 sur l'activité reverse transcriptase d'HIV-1

25 Une suspension de virus HIV-1 a été mélangée (V/V) à différentes dilutions de la composition. La détermination de l'activité reverse transcriptase (RT) associée aux particules virales a été effectuée comme décrit par Moog et al, dans la référence ci-dessus.

Les mesures ont été effectuées sur au moins deux échantillons.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 1.

On constate que l'utilisation de la composition, aux concentrations les plus élevées, inhibe
5 l'activité RT de plus de 90 %.

Une autre série d'expériences, dont les résultats sont donnés dans le tableau 2, confirme les données précédentes.

10 Ces expériences mettent donc en évidence que les compositions selon l'invention sont capables d'inhiber l'activité de la reverse transcriptase mesurée in vitro.

Tableau 1 - Activité RT (Cpm/essai)

	DILUTION FINALE DES SOLUTIONS	COMPOSITION / VIRUS	
			MOYENNE
5	1/2	1.164 783	973 (93 %)*
	1/6	759 688	724 (94 %)
10	1/8	2.453 2.875	2664 (80 %)
	1/54	6.875 5.949	6.412 (50 %)
15	1/162	10.035 8.220	9.128 (29 %)
	1/486	11.747 12.981	12.364
20		14.318 10.743 11.764	MOYENNE
	TEMOIN VIRUS		12.794
25		12.687 12.218 15.036	

* Les chiffres entre parenthèses indiquent le %
d'inhibition de l'activité RT

Tableau 2 - Activité RT (Cpm/essai)

DILUTION FINALE DES SOLUTIONS		COMPOSITION / VIRUS	
5	1/2	550 783	MOYENNE
			666 (100 %)*
10	1/4	925 524	724 (100 %)
	1/8	572 442	507 (100 %)
	1/16	910 797	854 (100 %)
15	1/32	27.045 30.535	28.790 (82 %)
	1/64	55.180 71.351	63.265 (60 %)
	1/128	108.652 103.673	106.163 (32 %)L
20	1/256	129.555 107.540	118.548 (24 %)
	1/512	81.234 149.698	115.466 (26 %)
	1/1024	167.936 144.598	156.267
25			
30	TEMOIN VIRUS	157.233	MOYENNE
		155.059	156.146

* Les chiffres entre parenthèses indiquent le % d'inhibition de l'activité RT

REVENDEICATIONS

1/ Compositions possédant notamment des
5 propriétés antivirales et, en particulier,
antirétrovirales, caractérisées en ce qu'elles sont
élaborées à partir d'acide acétique et d'extraits de
poudre de noix de coco, de solution de sels minéraux,
10 d'extraits de cactacée, de liliacée, d'anacardiacee, et
d'euphorbiacée.

2/ Composition selon la revendication 1,
caractérisée en ce qu'on utilise la chair blanche râpée
de la noix de coco.

3/ Composition selon la revendication 1 ou 2,
15 caractérisée en ce qu'on utilise une opuntia, comme
cactacée, en particulier de la raquette, et plus
spécialement des fruits de la raquette verte.

4/ Composition selon l'une des revendications 1
à 3, caractérisées en ce qu'on utilise, comme liliacée,
20 de la salsepareille, en particulier de la racine de
salsepareille.

5/ Composition selon l'une des revendications 1
à 4, caractérisée en ce qu'on utilise, comme
anacardiacee, du mombin, en particulier de l'écorce de
25 mombin.

6/ Composition selon l'une des revendications 1
à 5, caractérisée en ce qu'on utilise, comme
euphorbiacée, des graines de ricin, en particulier de la
poudre de graines de ricin grillées.
30

7/ Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle est élaborée à partir d'acide acétique, de noix de coco râpée, d'eau de mer, de fruits de raquette verte, de racine de salsepareille, d'écorce de mombin, de poudre de graines de ricin grillées.

8/ Composition selon la revendications 7, caractérisée en ce qu'on utilise les différents ingrédients selon les proportions suivantes

- acide acétique: de 5 à 10 litres, notamment de 7 à 8 litres;

- poudre de noix de coco (de préférence, chair blanche râpée): équivalent d'environ 10 noix de coco ;

- solution de sels minéraux (notamment sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphates, chlorures, sulfates, carbonates et bicarbonates), par exemple eau de mer : 3 à 5 litres, en particulier 4 litres ;

- raquette, notamment fruits de raquette verte râpés : de 10 à 20 fruits correspondant à 1 à 2 kg, notamment 15 fruits environ correspondant à environ 1,5 kg ;

- racine de salsepareille: 500 g à 1 kg, notamment 750 g environ ;

- écorce de mombin : de 500 g à 1,5 kg, en particulier environ 1 kg ;

- graines de ricin grillées et moulues : de 500g à 1,5 kg, notamment environ 1kg.

9/ Compositions possédant des propriétés antirétrovirales, caractérisées en ce qu'elles sont telles qu'obtenues en laissant macérer de la noix de coco en poudre avec de l'acide acétique, pendant environ 24 heures, en ajoutant au filtrat du mélange de macération

les ingrédients selon l'une des revendications 1 à 8, avantageusement selon les proportions indiquées, en portant le mélange résultant à ébullition pendant au moins 1 heure, et en récupérant le filtrat.

- 5 10/ Procédé d'obtention d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on fait macérer de la noix de coco en poudre avec de l'acide acétique, pendant environ 24 heures, on ajoute au filtrat du mélange de macération les
10 ingrédients selon l'une des revendications 1 à 8, on porte le mélange à ébullition pendant au moins 1 heure et on récupère le filtrat.

- 15 11/ Médicaments possédant notamment des propriétés antirétrovirales, caractérisés en ce qu'ils renferment une quantité efficace d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, en association avec un véhicule inerte.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00230

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,93 11779 (SKINNER, GORDON, ROBERT, BRUCE ET AL.) 24 June 1993 ---	
A	EP,A,0 295 955 (KUREHA KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 21 December 1988 ---	
A	WO,A,93 11217 (NEYROUD, ANDRE) 10 June 1993 -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 June 1996

Date of mailing of the international search report

10. 06. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00230

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0-A-9311779	24-06-93	AU-B- 3090792 EP-A- 0573627	19-07-93 15-12-93
EP-A-295955	21-12-88	JP-B- 8025890 JP-A- 63316730 US-A- 4985543	13-03-96 26-12-88 15-01-91
W0-A-9311217	10-06-93	FR-A- 2662353	29-11-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dern. Internationale No
PCT/FR 96/00230

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K35/78

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,93 11779 (SKINNER, GORDON, ROBERT, BRUCE ET AL.) 24 Juin 1993 ---	
A	EP,A,0 295 955 (KUREHA KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 21 Décembre 1988 ---	
A	WO,A,93 11217 (NEYROUD, ANDRE) 10 Juin 1993 -----	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 Juin 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10. 06. 96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rempp, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den Internationale No
PCT/FR 96/00230

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets(s)	Date de publication
WO-A-9311779	24-06-93	AU-B- 3090792 EP-A- 0573627	19-07-93 15-12-93
EP-A-295955	21-12-88	JP-B- 8025890 JP-A- 63316730 US-A- 4985543	13-03-96 26-12-88 15-01-91
WO-A-9311217	10-06-93	FR-A- 2662353	29-11-91